

THESIS

MARBURG

1969

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. F. Linneweh

**Quantitative Bestimmung
der Serum-Immunglobulin-Werte
im Kindesalter
mit Partigen[®]-Platten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Helga Jähnichen

aus Dresden

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. F. Linneweh

**Quantitative Bestimmung
der Serum-Immunglobulin-Werte
im Kindesalter
mit Partigen[®]-Platten**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Helga Jähnichen

aus Dresden

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 24.4.1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. W. Straub

Referent: Prof. Dr. med. J. Dittrich

Correferent: Prof. Dr. med. F. Linneweh

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Einleitung und Fragestellung</u>	1
<u>Methodik</u>	
I. Nachweismethoden für Immunglobuline	3
1. Qualitative Verfahren	3
a) Eindimensionale Doppeldiffusion nach OAKLEY und FULTHORPE	3
b) Radiale Agarplatten-Doppel- diffusionsmethode nach OUCHTERLONY	4
c) Immunelektrophorese	4
2. Quantitative Verfahren	5
a) Photometrische Verfahren	5
b) Einfache lineare Immundiffusion nach OUDIN	5
c) Elektroimmundiffusion nach LAURELL	6
d) Einfache radiale Immundiffusion nach MANCINI et al.	6
II. Eigenes Material und Methode	8
1. Material	8
2. Blutentnahme	9
3. Quantitative Ig-Bestimmung	9
4. Methodischer Fehler	11
5. Nachweisgrenze	11
<u>Ergebnisse</u>	
I. IgG-Werte	12
II. IgM-Werte	13
III. IgA-Werte	14
<u>Diskussion</u>	17
<u>Zusammenfassung</u>	26
<u>Literaturverzeichnis</u>	28



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung und Fragestellung

Als Immunglobuline (Ig) werden Serumglobuline zusammengefaßt, die eine Antikörperspezifität besitzen. Sie werden als Reaktion auf einen äußeren Antigenreiz produziert. Auf ihrer Wirkung beruht die spezifische humorale Infektionsabwehr, die im extracellulären Bereich die Ausbreitung von Antigenen und ihren Zutritt ins Zellinnere verhindert. Die Bildung der Immunglobuline erfolgt vorwiegend in den Zellen der Plasmazellreihe, in lymphocytoiden Zellen und reifen Follikeln des lymphatischen Gewebes (FAGRAEUS (15), KEUNING et al. (29), GITLIN (18)). Immunelektrophoretisch können sie in 3 Hauptgruppen, nämlich IgG, IgM und IgA aufgeteilt werden, wobei IgG in etwa zehnfach höherer Konzentration als die beiden anderen Fraktionen auftritt (WILLIAMS and GRABAR (53)).

Da die Ig-Konzentration stark altersabhängig ist, ist es von besonderer Wichtigkeit, die Ig-Werte von gesunden Kindern verschiedenen Alters zu kennen, um pathologische Abweichungen genau ermitteln zu können. Normalwerte der Ig sind in den letzten Jahren mehrfach bestimmt worden (ALLANSMITH et al.(1,2), BUCKLEY et al. (11,12), GUNNAR et al.(23), FULGINITI et al.(16), MOMMA (36), STIEHM and FUDENBERG (48), WEST et al. (51)). Die Ergebnisse differieren, einerseits infolge der unterschiedlichen Methoden, andererseits infolge der Auswahl der untersuchten Personen.

Bei gestörter Antikörpersynthese, die nach GITLIN (18) entweder durch Mangel oder Fehlen der für die Antikörperbildung verantwortlichen Zellen, Störung auf dem Weg von der DNS zur RNS oder fehlende Ausschleusung fertiger Antikörper aus der Zelle oder den Ribosomen

entstehen kann, kommt es zum Antikörpermangelsyndrom (AMS) mit den unterschiedlichsten Erscheinungsformen. Da dieses Syndrom keine einheitliche Ätiologie hat und auch in pathogenetischer Hinsicht deutliche Unterschiede aufweist, ist es von großer Bedeutung für den Kliniker, die verschiedenen Faktoren voneinander abgrenzen zu können. HITZIG (26) unterscheidet ein idiopathisches AMS (kongenital, "erworben") von einem Begleit-AMS (z.B. bei Leukämien, Paraproteinämien, Malabsorptionssyndrom, nephrotischem Syndrom, akuter Hepatitis, Rheumatismus, endokrinen Erkrankungen). Veränderungen der Ig-Konzentration bei diesen Krankheitsbildern sind von BECKER et al. (5), GLEICHMANN und DEICHER (19), IMMONEN (28), STIEHM and FUDENBERG (48) beschrieben worden.

Der Zweck der vorliegenden Untersuchungen ist die Bestimmung von Normalwerten für die einzelnen Altersstufen mit Hilfe von Partigen^R-Platten, die Überprüfung ihrer Brauchbarkeit für den klinischen Routinebetrieb und der Vergleich der eigenen Werte mit den Angaben des Schrifttums.

M e t h o d i k

I. Nachweismethoden für Immunglobuline

1953 gelang es GRABAR and WILLIAMS (22) erstmals durch Immunelektrophorese die Heterogenität der papierelektrophoretisch abgetrennten Proteinfractionen aufzuzeigen, indem sie die β_2 - und γ -Globuline in drei antigenanalytisch differente Gruppen auftrennen konnten. Nach SCHEIDEGGER (45) werden sie als β_{2A} , β_{2M} und γ bezeichnet und nach der WHO nomenclature von 1964 (13) als IgA, IgM oder IgG.

Die spezifischen Antigendeterminanten der einzelnen Ig-Fractionen erlauben nun eine qualitative und quantitative Erfassung der jeweiligen Ig-Gruppe mit Hilfe von Plasmaprotein-Antiseren durch Immunpräzipitations-Reaktionen. Für klinischen Bedarf werden heute Agargel-Diffusionsmethoden angewendet, die qualitativ und quantitativ ausgewertet werden können.

1. Qualitative Verfahren

- a) Eindimensionale Doppeldiffusion nach OAKLEY und FULTHORPE (40)

In einem Reagenzglas wird ein Plasmaprotein-Antiserum oder ein anderes Antiserum mit Agar überschichtet und darauf eine Antigenlösung gebracht. Es diffundieren sowohl das Antigen als auch der Antikörper in die Agarschicht, und es bildet sich ein Präzipitat, dessen Lage von der relativen Konzentration der einzelnen Reaktionspartner abhängt. Im Falle von heterogen zusammengesetzten Antigenlösungen und multivalenten Antiseren entstehen mehrschichtige Präzipitationen. Die Methode hat heute fast nur noch historische Bedeutung.

b) Radiale Agarplatten-Doppeldiffusionsmethode
nach OUCHTERLONY (42)

Antigen- und Antikörperlösung werden auf einer Agarplatte in vorgestanzte Löcher eingebracht. Nach einiger Zeit bilden sich in der Vermischungszone von Antigen und Antikörper Immunpräzipitate in bogiger Begrenzung.

Durch die verschiedenen Möglichkeiten in der Anordnung und Kombination von Antigen und Antiseren eignet sich die Methode besonders zur Untersuchung von Antigengemeinschaft, Antigenverwandtschaft oder Nichtidentität von Antigenlösungen. Es können auch Bruchstücke von Antigenen und Lösungen unbekannter Zusammensetzung überprüft werden. Die Methode erlaubt auch eine grobe Schätzung der vorhandenen Plasmaproteine an Hand der Präzipitattendichte. Die Präzipitatlinien liegen je nach Diffusionsgeschwindigkeit und Konzentration des Antigens näher oder weiter vom Ausgangsloch entfernt.

c) Immunelektrophorese

Hierbei können Proteingemische verschiedenster Körperflüssigkeiten (z.B. Harn, Speichel, Liquor, Lymphe, Exsudate und Organextrakte) fraktioniert werden, indem sie zunächst immunelektrophoretisch aufgetrennt und danach der Einwirkung eines präzipitierenden Antiserums ausgesetzt werden.

Bisher konnten mit dieser Methode etwa 30 Plasmaproteine differenziert werden.

Bevorzugt wird die Mikromethode der Immunelektrophorese nach SCHEIDEGGER (45) angewendet.

Der Nachteil der qualitativen Methoden liegt in der geringen quantitativen Aussage, da nur grobe Schätzungen der Plasmaproteine möglich sind.

2. Quantitative Methoden

Bei diesen Methoden handelt es sich prinzipiell um die Kombination von Immundiffusionsverfahren mit quantitativen Immunpräzipitationsreaktionen, die in den letzten Jahren schnell an Bedeutung gewonnen haben.

a) Photometrische Verfahren (46)

Die Methode beruht auf der von HEIDELBERGER und KENDALL (25) beschriebenen Bestimmung des Stickstoffgehaltes in isolierten Immunpräzipitaten. Außerdem reagieren Antigen und Antikörper in hohen Verdünnungen miteinander, wodurch eine Trübung entsteht, deren Extinktion gemessen wird. Wird die Antiserummenge konstant gehalten und die Antigenkonzentration variiert, erhält man typische Präzipitatkurven, von denen nur der aufsteigende Kurvenast zur quantitativen Bestimmung geeignet ist, da die Immunpräzipitate im Überschuß des Antigens leichter löslich sind.

Der Nachteil besteht in der notwendigen Einhaltung der genauen Temperatur und Reaktionszeit, der Auswahl der Küvetten und Herstellung der Proteineichlösung. Ein Vorteil ist aber die mögliche Verwendung trüber und hämoglobinhaltiger Seren, sofern ein entsprechender Leerwert in Abzug gebracht wird.

b) Einfache lineare Immundiffusion nach OUDIN (43)

Eine antiserumhaltige Agargelschicht, die sich in einem Röhrchen befindet, wird mit einer Antigenlösung geeigneter Konzentration überschichtet. An der Grenzschicht entsteht ein Präzipitat, das in den Agar wandert. Die Wanderungsgeschwindigkeit ist abhängig von der Konzentration der Antigenlösung. Der Abstand des Präzipitates von der Grenzfläche ist proportional der Quadratwurzel aus der Diffusionszeit. Da eine Proportionalität zwischen

der Wanderungsgeschwindigkeit des Antigens und dem Logarithmus seiner Konzentration besteht, kann man eine Beziehung zwischen Antigenkonzentration und Wanderungsgeschwindigkeit herstellen. Der Nachteil der Methode ist die wegen der Temperaturabhängigkeit notwendige Temperaturkonstanz. Der Vorteil besteht darin, daß die Analysenlösungen nicht genau abgemessen zu werden brauchen und somit Pipettierfehler entfallen.

Der Unterschied zwischen einfacher linearer und radialer Immundiffusion und Elektroimmundiffusion ist dadurch zu erklären, daß bei ersterer die Antigenkonzentration aus der Wanderungsgeschwindigkeit des Immunpräzipitates und bei der letzteren aus der Fläche bzw. Länge eines Präzipitates ermittelt wird.

c) Elektroimmundiffusion nach LAURELL (31)

Dabei präzipitiert das Antigen während der elektrophoretischen Wanderung in einer Antiserum-Agarplatte. Es entstehen Präzipitatzacken, deren Länge als Funktion der Konzentration der Antigenlösung in einem Koordinatensystem aufgetragen werden. Die Ablesung des Antigengehaltes erfolgt an Hand einer Eichkurve.

Bei dieser Methode steht dem Vorteil des schnellen Auswertens (bereits nach 3 Std. möglich) der Nachteil eines größeren technischen Aufwandes gegenüber, da eine sorgfältige Standardisierung des pH-Wertes der Pufferlösung und der Feldstärke notwendig sind, die die Wanderungsgeschwindigkeit der Antigene beeinflussen.

d) Einfache radiale Immundiffusion nach MANCINI et al. (34)

Eine antiserumhaltige Agargelschicht von konstanter Antiserumkonzentration und -dicke befindet sich in

einer Petrischale. In kreisrunde Stanzlöcher wird die zu messende Antigenlösung in geeigneter Konzentration und konstanter Menge eingebracht.

Da die kreisförmige Grundfläche direkt proportional der Antigenmenge im Gel ist, trägt man die Kreisfläche (Auftrag- und Präzipitatfläche) als Funktion der Antigenmenge in einem Koordinatensystem auf, und es ergibt sich eine geradlinige Beziehung.

Der Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinate ist eine Funktion der Auftragsflächengröße, und der Anstieg ist umgekehrt proportional der Antiserumkonzentration im Gel sowie der Schichtdicke.

Wenn es möglich ist, diese beiden variablen Größen konstant zu halten, dann ist die Fläche der entstehenden Präzipitatringe direkt proportional der Antigenmenge. Auf einer entsprechenden Bezugskurve, die mit Hilfe von Standard-Humanserum aufgestellt wird, kann wiederum der Antigengehalt einer Analysenlösung abgelesen werden. Der Vorteil der Methode liegt in der großen Empfindlichkeit, so daß auch erniedrigte Werte genau gemessen werden können, und in der einfachen technischen Handhabung, wodurch sie in jedem Labor angewendet werden kann. Außerdem beeinflußt die Reaktionstemperatur das Meßergebnis nicht. Nur die Ausbildung der Präzipitatringe erfolgt bei höherer Temperatur schneller.

Auf Grund dieser vielen Vorteile haben wir diese Methode bevorzugt und mit Partigen^R-Platten die Serum-Ig im Kindesalter bestimmt.

I. Eigenes Material und Methode

1. Material

Zur Ig-Bestimmung wurden 110 Seren von Kindern männlichen und weiblichen Geschlechts im Alter von 0 - 15 Jahren, die sich als Patienten in der Marburger Universitäts-Kinderklinik befanden, verwendet. Außerdem wurden zum Vergleich 10 Erwachsenenwerte von Klinikpersonal in gleicher Weise bestimmt.

Es wurden Seren von Kindern mit normalen Werten von BSG, Blutbild und, soweit vorhanden, der Papierelektrophorese untersucht, die sich z.B. wegen Pylorospasmus, Geburtstraumen, Krampfleiden, Vitium cordis, Rumination und unbehandelten Hyperbilirubinämien in unserer stationären Behandlung befanden. Kinder, die Transfusionen von Blut oder Plasma erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Einbezogen wurden abgeheilte Dyspepsien, Pyelonephritiden nach Abschluß der Behandlung und banale Infekte der oberen Luftwege nach mindestens achttägiger Normalisierung des Blutbildes.

Das Patientengut wurde nach folgenden Altersgruppen gegliedert:

18 Neugeborene (bis einschließlich 7. Lebenstag),
dann in wöchentlichen Abständen bis zur 11.
Lebenswoche Kollektive von 5-7 Kindern.

5 Kinder im Alter von 3- 4 Monaten

6 " " " " 5- 7 "

9 " " " " 8-11 "

7 " " " " 1- 2 Jahren

6 " " " " 3- 4 "

8 " " " " 5- 9 "

6 " " " " 10-15 "

10 Erwachsene

2. Blutentnahme

Das durch Venenpunktion gewonnene und mit Heparin versetzte Blut wurde direkt nach Entnahme in einer Zentrifuge der Fa. Stock 10-15 Min. bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert und entweder bei -15 Grad eingefroren oder sofort zur Ig-Bestimmung verwendet. Vergleiche zwischen den sofort untersuchten und den zuvor eingefrorenen Proben ergaben keine Unterschiede bezüglich des Ig-Gehaltes.

3. Quantitative Ig-Bestimmung

Für die quantitative Ig-Bestimmung von IgG, IgM und IgA mit der einfachen radialen Immundiffusionsmethode benutzten wir Partigen^R-Immundiffusionsplatten der Behring-Werke Marburg. Zur Aufstellung der Eichkurven verwendeten wir ein stabilisiertes Standard-Humanserum mit bekannter Ig-Konzentration, ebenfalls hergestellt von den Behring-Werken Marburg.

Die vom Hersteller angegebenen Standard-Serumverdünnungen (für IgG: 1:50, 1:20, 1:10; für IgM: 1:6, 1:2, 1:1; für IgA: 1:10, 1:4, 1:2) wurden in jeweils 3 Stanzlöcher einer jeden Partigen-Platte eingefüllt.

Die quadrierten Durchmesser - d^2 - der erhaltenen Präzipitatringe wurden auf Millimeterpapier auf der Ordinate und die Konzentration der Standard-Serumverdünnung auf der Abszisse aufgetragen. Dabei erhielten wir lineare Eichkurven.

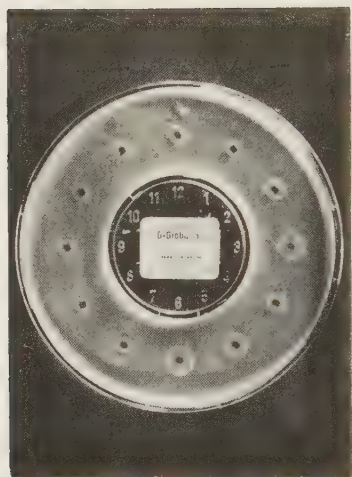


Abb. 1: Partigen^R-Immundiffusions-
platte für IgG der Behring-
Werke Marburg mit Präzipitat-
ringen.

Zur Verdünnung der Seren verwendeten wir Pipetten aus dem Mikrolitersystem Eppendorf^R mit den dazugehörigen Reaktionsgefäßen und Rotationsmischer sowie geeichte Pipetten mit einer Graduierung für 0,1 ml.

Als Verdünnungslösung wurde physiologische Kochsalzlösung benutzt. Von jedem Patientenserum stellten wir drei Verdünnungen her, deren Konzentration je nach Alter differierte und füllten sie in die übrigen neun Stanzlöcher ein, so daß auf jeder Partigen-Platte drei Seren untersucht werden konnten.

Zum Einfüllen von je 2 μ l Serumverdünnung in die Stanz-

löcher wurde eine Hamilton-Mikroliter-Spritze 7005 N (Firma Günther Schmidt, Hamburg-Sasel) benutzt. Auf einer horizontalen Fläche ließen wir die Platten bei Raumtemperatur ca. 48 Std. stehen. Die Durchmesser der Präzipitatringe wurden mit einer Meßlupe mit Zehntelmillimeter-Einteilung (Firma Bausch & Lomb) gemessen und mit Hilfe der für jede Platte neu bestimmten Eichkurve der Ig-Gehalt in mg/100 ml berechnet.

Von den erhaltenen Werten jedes Kollektivs wurde ein Mittelwert aufgestellt und außerdem die Standardabweichung der Einzelwerte vom gefundenen Mittelwert nach der Formel $\bar{s} = \pm \sqrt{\frac{\sum x^2}{n-1}}$ berechnet. Zusätzlich wurden die ermittelten Normalwerte in Prozent unserer Erwachsenenorm angegeben.

4. Methodischer Fehler

Die Fehlerbestimmung wurde mit stabilisierten Standard-Humanserum der Behring-Werke Marburg durchgeführt.

Für IgG verwendeten wir die Verdünnung 1:50, für IgM 1:4, für IgA 1:10 aus 46 Einzelbestimmungen auf verschiedenen Platten.

Nach Berechnung ergibt sich ein mittlerer Fehler (= Standardabweichung in Prozent = Variabilitätskoeffizient) von $\pm 6 \%$ für IgG, $\pm 6 \%$ für IgM und $\pm 4 \%$ für IgA. GLEICHMANN und DEICHER (19) geben für IgG $\pm 4,8 \%$, für IgA $\pm 5,2 \%$ und für IgM $\pm 4,9 \%$ an.

5. Nachweisgrenze

Die quantitative Nachweisgrenze wurde in orientierenden Versuchen mit verschiedenen Verdünnungen des

Standard-Humanserums ermittelt. Es wurde der Wert als quantitative Nachweisgrenze verwendet, der nicht mehr im Linearitätsbereich lag, wenn man die eingesetzte Menge des Standard-Serums grafisch gegen die Durchmesserquadrate auftrug.

Als Grenzwert fanden wir für IgG 6,9 mg/100 ml, für IgM 5 mg/100 ml und für IgA 4 mg/100 ml.

Ergebnisse

Die Normalwerte der Serum-Ig (IgG, IgM, IgA) von 110 gesunden Kindern aller Altersgruppen und 10 Erwachsenen sind in Tab. 1 und Abb. 2-4 aufgestellt.

I. IgG-Werte

In Abb. 2 ist zu sehen, daß die IgG-Werte für Neugeborene mit $786,7 \pm 148,2$ mg/100 ml nahezu mit den Erwachsenenwerten übereinstimmen, da IgG als einziges der Ig diaplazentar übertragen wird. Nach der Geburt kommt es von der 4. Lebenswoche an zu einem rapiden Abfall des IgG, und im Alter von 11 Wochen wird das Minimum mit $272,0 \pm 86,5$ mg/100 ml erreicht. Im Verlauf des übrigen Säuglingsalters steigen die IgG-Werte langsam an, bleiben aber relativ niedrig. Im 2. und 3. Lebensjahr findet man einen deutlichen Anstieg mit Mittelwerten von $723,1 \pm 291,0$ mg/ml. Im Schulalter wird mit $1017,7 \pm 216,1$ mg/100 ml die Erwachsenennorm erreicht.

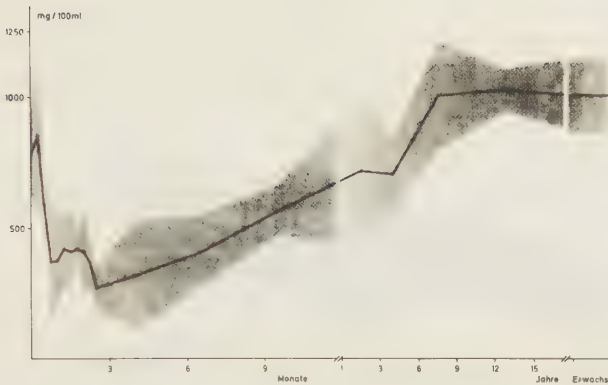


Abb. 2: Mittelwerte und Standarddeviation von IgG von 110 gesunden Kindern im Alter von 0 - 15 Jahren und 10 Erwachsenen in mg/100 ml.

II. IgM-Werte

Die IgM-Konzentration beträgt bei den Neugeborenen $24,1 \pm 14,4$ mg/100 ml. In den ersten Lebenswochen kommt es zu einem schnellen Anstieg und mit 3-5 Monaten wird ein Wert von $58,7 \pm 33,2$ mg/100 ml gefunden. Mit 5-10 Jahren werden $108,9 \pm 39,6$ mg/100 ml erreicht, Werte, die etwas unter der Erwachsenenkonzentration ($150,6 \pm 75,5$ mg/100 ml) liegen.

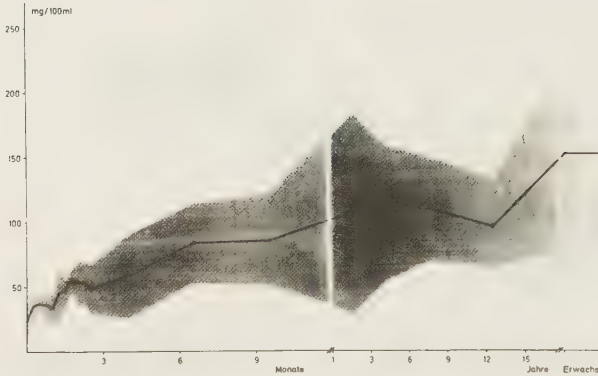


Abb. 3: Mittelwerte und Standarddeviation von IgM von 110 gesunden Kindern im Alter von 0 - 15 Jahren und 10 Erwachsenen in mg/100 ml.

III. IgA-Werte

IgA konnte bei Neugeborenen nicht nachgewiesen werden und fand sich erstmals im Alter von 21 Tagen mit $4,0 \pm 1,1$ mg/100 ml. Nur bei einem einzigen Kind im Alter von 14 Tagen fanden wir bereits 4,0 mg/100 ml. Dann stieg das IgA bis zum 1. Lebensjahr sehr langsam an und erreichte im 2. - 3. Lebensjahr $45,2 \pm 4,4$ mg/100 ml. Im Alter von 3-5 Jahren wurde mit $97,2 \pm 4,5$ mg/100 ml die Hälfte des Erwachsenenwertes ($196,2 \pm 7,2$ mg/100 ml) gefunden.

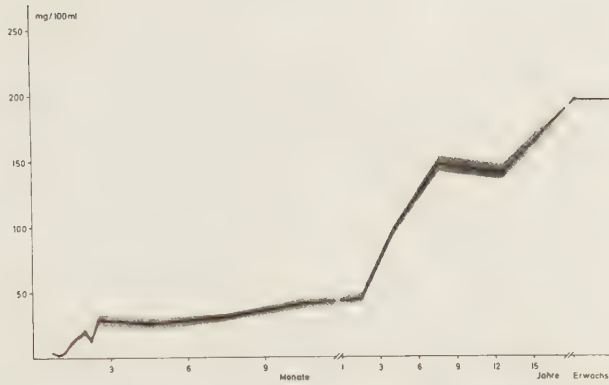


Abb. 4: Mittelwerte und Standarddeviation von IgA von 110 gesunden Kindern im Alter von 0 - 15 Jahren und 10 Erwachsenen in mg/100 ml.

Tab. 1: Serum-Immunglobulin-Werte gesunde Kinder verschiedenen Alters

Alter	Zahl der unter- suchten Kinder	IgG-Werte		IgA-Werte	
		mg/100 ml Standard- Deviation	% der Erwachs- Norm	mg/100 ml Standard- Deviation	% der Erwachs- Norm
Neugeb.	18	786,7 $\pm$ 148,2	77,3	24,1 $\pm$ 14,4	16,0
2. Wo.	5	856,6 $\pm$ 313,0	84,2	35,4 $\pm$ 12,0	23,5
3. Wo.	6	590,6 $\pm$ 136,5	58,0	37,2 $\pm$ 5,8	24,7
4. Wo.	7	373,9 $\pm$ 223,6	36,7	36,0 $\pm$ 11,2	23,9
5. Wo.	6	374,9 $\pm$ 202,1	36,8	34,2 $\pm$ 12,0	22,7
6. Wo.	5	420,9 $\pm$ 144,5	41,3	45,8 $\pm$ 19,7	30,4
7. Wo.	5	411,0 $\pm$ 159,5	40,4	47,3 $\pm$ 10,1	31,4
8. Wo.	5	420,7 $\pm$ 66,6	41,3	56,4 $\pm$ 9,4	37,4
9. Wo.	5	411,8 $\pm$ 165,8	40,4	53,7 $\pm$ 17,2	35,6
10. Wo.	5	366,0 $\pm$ 97,7	35,9	53,5 $\pm$ 17,0	35,5
11. Wo.	6	272,0 $\pm$ 86,5	26,7	46,7 $\pm$ 20,1	31,0
3.-5. Mo.	5	322,2 $\pm$ 217,8	31,6	58,7 $\pm$ 33,2	38,9
5.-8. Mo.	6	410,4 $\pm$ 139,3	40,3	84,9 $\pm$ 31,6	56,3
8.-11. Mo.	9	569,9 $\pm$ 100,7	56,0	86,0 $\pm$ 35,9	57,1
1.-3. J.	7	723,1 $\pm$ 291,0	71,0	107,5 $\pm$ 77,7	71,4
3.-5. J.	6	713,4 $\pm$ 152,3	70,1	107,4 $\pm$ 52,8	71,3
5.-10. J.	8	1017,7 $\pm$ 216,1	100,0	108,9 $\pm$ 39,6	72,3
10.-15. J.	6	1037,2 $\pm$ 85,7	101,9	95,5 $\pm$ 31,9	63,4
Erwachs.	10	1017,2 $\pm$ 147,7	100,0	150,6 $\pm$ 75,5	100,0
				196,2 $\pm$ 7,2	100,0

Diskussion

Die Beurteilung verdächtiger immunologischer Mangelzustände ist klinisch oft schwierig, besonders bei jungen Kindern. Es war deshalb notwendig, eine sehr empfindliche, genaue und einfach durchführbare Methode zu finden, um mit dieser zunächst Ig-Normalwerte für Kinder verschiedener Altersgruppen aufzustellen, da die Ig-Konzentrationen einen altersabhängigen Verlauf zeigen.

Wir haben deshalb 110 Seren gesunder Kinder mit Partigen $\bar{R}$ -Platten untersucht und das Hauptaugenmerk auf Säuglingswerte, die die größte Schwankungsbreite aufweisen, gelegt. Der von uns bestimmte Ig-Gehalt für Neugeborene betrug $786,7 \pm 148,2$ mg/100 ml und stimmte somit annähernd mit den Erwachsenenwerten ($1017,2 \pm 147,7$ mg/100 ml) überein (statistisch war kein signifikanter Unterschied festzustellen, $p > 0,05$). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten ALLANSMITH et al. (2), BUCKLEY et al. (8), GUNNAR et al. (23), STIEHM and FUDENBERG (48), die ebenfalls eine modifizierte einfache radiale Immundiffusionsmethode benutzten. ALLANSMITH et al. (2) fanden für Neugeborene und Erwachsene mit 1044,0 mg/100 ml gleich hohe Werte, BUCKLEY et al. (8) für Neugeborene 987,0 mg/100 ml und für Erwachsene 982,0 mg/100 ml. GUNNAR et al. (23) gibt keine Neugeborenenwerte an, nur für Erwachsene 1323 ± 279 mg/100 ml; STIEHM and FUDENBERG (48) 1031 ± 200 mg/100 ml für Neugeborene und für Erwachsene 1158 ± 279 mg/100 ml. Nach einer modifizierten OUDIN-Technik errechneten FULGINITI et al. (16) für Neugeborene 750 mg/100 ml gegenüber einer Erwachsenennorm von 990 mg/100 ml und COLLINS-WILLIAMS et al. (12) und CLAMAN and MERILL (10) für Erwachsene 814 ± 234 mg/100 ml bzw. 1194,0 mg/100 ml.

Es muß daher ein mütterlicher Ursprung des fetalen Gammaglobulins angenommen werden, was auch von verschiedenen Autoren (ZAK and GOOD (55), v.MURALT (39), HITZIG (27)) an Hand quantitativer Ubereinstimmung mütterlicher und kindlicher Gammaglobulinspiegel bestätigt wurde. Für den maternalen Ursprung des IgG der Neugeborenen spricht auch das fast vollständige Fehlen des Serum-Gammaglobulins bei neugeborenen Kindern agammaglobulinämischer Mütter (BRIDGES et al.(6), ZAK and GOOD (55)) sowie das Vorkommen der gleichen Gm-Gruppe bei Mutter und Kind (BRÖNNESTAM and NILSSON (7), LAWLER (32)). Erst nach Verschwinden der mütterlichen Gammaglobuline und ausreichender kindlicher Eigenproduktion kann der eigene Gm-Faktor der Kinder bestimmt werden. Auch der Nachweis J¹³¹-markierten Gammaglobulins, das schwangeren Frauen kurze Zeit vor der normalen Geburt i.v. injiziert wurde, im Nabelschnurblut liefert einen weiteren Beweis für den plazentaren Übertritt mütterlichen Gammaglobulins (MARTIN DU PAN et al.(35)).

Es wird deshalb postuliert, daß die Plazenta eine Membran mit selektiver Durchlässigkeit für Proteine darstellt (BANGHAM (3)), die nicht auf der Größe der verschiedenen Eiweißmoleküle beruht. Z.B. wird das kleinemolekulare Albumin mit einem Molekulargewicht von 69 000 und das IgA mit einem dem IgG entsprechenden Molekulargewicht von 150 000 nicht frei durchgelassen. Somit muß ein selektiver aktiver Transportmechanismus vorliegen (v. MURALT (37)), der durch Pinocytose in das Syncytium mit anschließender Passage in das Zottenstroma erfolgt (BARDAWIL et al. (4), PAGE (44)). Außerdem nimmt die Zahl der Plazentarzotten und damit die Oberfläche der Plazentarmembran im Laufe der Schwangerschaft zu. Dies ist wiederum mit einer Zunahme der Durchlässigkeit für Antikörper verbunden (KÖHLER und SCHMIDT (30), MALMNÄS (33), OSBORN et al.(41)). Der

Fet wird von der Mutter mit Gammaglobulin und dort lokalisierten Antikörpern - wie z.B. Diphtherie-, Tetanus-, Poliomyelitis- und Masern-Antikörpern, Immunisoagglutininen und inkompletten Rhesusantikörpern - versorgt, während die IgA- und IgM-Globuline und Antikörper - wie z.B. natürliche Isoagglutinine, komplette Rhesusantikörper, Reagine - höchstens in verschwindenden Mengen in den fetalen Kreislauf übertreten (v.MURALT (37)). Auch eine Ig-Synthese durch die Plazenta konnte durch die Arbeiten von DANCIS et al.(14) und BARDAWIL et al.(4) ausgeschlossen werden.

Eine Übertragung der humoralen Antikörper durch Kolostrum und Muttermilch findet im Gegensatz zu manchen Tierarten (WILKEN (52)) beim Menschen nicht statt, da Ig aus dem Darm Neugeborener nicht resorbiert werden (v.MURALT (39)). Nach der Geburt fallen die Ig-Werte rasch ab. Daran sind nach v.MURALT (37) und TREVORROW (50) mindestens zwei Faktoren beteiligt.

1. der Katabolismus der Gammaglobuline,
2. die Verdünnung der Gammaglobuline durch das größerwerdende Plasmavolumen des Kindes.

Das von der Mutter auf das Neugeborene übertragene Gammaglobulin verschwindet nach v. MURALT et al.(38) in einer geradlinigen Exponentialkurve mit einer Halbwertszeit von 20 Tagen. Erst ab der 4. Lebenswoche ist der Säugling in der Lage, eigenes Gammaglobulin zu bilden, da das Knochenmark und die Lymphoidschicht des Darmes des Neugeborenen vorher keine Plasmocyten enthalten, die für die Bildung des Gammaglobulins verantwortlich zu machen sind (BRIDGES et al.(6), (GOOD and ZAK (20)). Die eigene Produktion an Gammaglobulin ist jedoch zunächst noch nicht ausreichend. Es kommt dadurch zu einem weiteren Abfall, der erst ab der 6. Lebenswoche annähernd ausgeglichen werden kann.

Im Alter von 11 Wochen erreichten unsere Werte mit $272,0 \pm 86,5$ mg/100 ml ihr Minimum. Den gleichen Zeitpunkt stellte auch GITLIN (18) fest. Die niedrigsten Werte fanden BUCKLEY et al.(8) und STIEHM and FUDENBERG (48) im Alter von 1-3 Monaten mit 303 mg/100 ml bzw. 430 ± 119 mg/100 ml, ALLANSMITH et al.(2) mit 362 mg/100 ml im 2.-4. Monat, GUNNAR et al.(23) mit 428 ± 114 mg/100 ml mit 4 1/2 Monaten und FULGINITI et al. (16) und MOMMA (36) mit 330 und 380 mg/100 ml im 3. Lebensmonat.

Bis zum 1. Lebensjahr bleiben die Werte wegen der Abhängigkeit vom Antigenreiz relativ niedrig. ALLANSMITH et al.(2) fand mit 800 mg/100 ml den höchsten Wert, dagegen bestimmten BUCKLEY et al.(8) 594 mg/100 ml, GUNNAR et al. (23) 590 ± 183 mg/100 ml, STIEHM and FUDENBERG (48) 661 ± 219 mg/100 ml, eigene Untersuchungen $569,9 \pm 100,7$ mg/100 ml.

Die Bedeutung des Antigenreizes für die Bildung der Gammaglobuline geht auch aus Untersuchungen an steril aufgezogenen Tieren hervor (GORDON et al.(21), GUSTAFSSON and LAURELL (24), THORBECKE and BENACERRAF (49), WOSTMANN and GORDON (54). Bei diesen Tieren ist die Gammaglobulinproduktion auf 1/3 - 1/5 vermindert.

Dementsprechend steigen mit zunehmendem Alter und häufigeren Antigenkontakten die Ig-Werte beim Kleinkind an. Es kommt zu einem Anstieg auf $723,1 \pm 291$ mg/100 ml bis zum 3. Lebensjahr (ALLANSMITH et al.(2): 875 mg/100 ml, BUCKLEY et al.(8): 653 mg/100 ml, GUNNAR et al. (23): 843 ± 244 mg/100 ml, STIEHM and FUDENBERG (48): 892 ± 183 mg/100 ml) und ab 5. Lebensjahr schon bis in die Bereiche der Erwachsenenennorm. Dieses Verhalten bestätigen Untersuchungen obengenannter Autoren (weitere Einzelheiten in Tab. 2).

Zur Klasse der IgM gehören Antikörper mit Makroglobulineigenschaft, wie z.B. menschliche Isoagglutinine, aktive

Rhesusantikörper, Kälteagglutinine, ein Teil der Antikörper gegen O-Antigene der Typhusbakterien, Schilddrüsen-Autoantikörper und der Rheumafaktor (STEFFEN (47)). Ihre Bildung erfolgt in lymphatischen und retikulären Zellelementen der Milz und der Lymphknoten (BURTIN et al.(9), GITLIN (18)). Zur Zeit der Geburt hat das Kind nach VAN FURTH et al.(17) immer geringe Mengen von IgM. GITLIN (18) findet bei der Geburt geringe oder keine IgM-Werte. Der Fetus ist aber schon im 3.-4. Schwangerschaftsmonat - nach Stimulation mit Antigenen - in der Lage, spezifische IgM-Antikörper zu synthetisieren (GITLIN (18), WEST et al.(51)). Eine Passage der IgM durch die Plazenta ist nicht möglich (STEFFEN (47), GITLIN (18)). Da die bakterizide Aktivität des Plasmas gegen gramnegative Bakterien durch IgM-Antikörper hervorgerufen wird, ist die große Anfälligkeit Neugeborener gegen gramnegative Bakterien durch Mangel an IgM zu erklären. Jedoch können nach GITLIN (18) Mütter, die durch entsprechende Antigene stimuliert wurden, eine kleine Fraktion bakterizider Antikörper innerhalb der IgG bilden, die diaplazentar übertragbar sind. Antikörper der IgM-Klasse treten im Verlauf einer Immunisierung zeitlich früher auf als IgG. Wir fanden bei unseren Untersuchungen bei allen Neugeborenen geringe IgM-Werte in einer Höhe von $24,1 \pm 14,4$ mg/100 ml. (ALLANSMITH et al.(2): $13,3$ mg/100 ml, BUCKLEY et al.(8): $9,0$ mg/100 ml, GUNNAR et al. (23) bestimmte keine Neugeborenenwerte, STIEHM and FUDENBERG: $11,0 \pm 5,0$ mg/100 ml)).

Nach der Neugeborenenzeit kommt es zu einem raschen Anstieg und im Alter von 3-5 Monaten werden bereits $58,7 \pm 33,2$ mg/100 ml gefunden. (ALLANSMITH et al.(2): $60,5$ mg/100 ml, BUCKLEY et al.(8): $37,0$ mg/100 ml, GUNNAR et al.(23): $47,9$ mg/100 ml, STIEHM and FUDENBERG (48): $43,0 \pm 17$ mg/100 ml.)) Auch andere Autoren, die

eine modifizierte OUDIN-Technik benutzten, berechneten ähnliche Werte.

Bis zum 10. Lebensjahr wurden mit $108,9 \pm 39,6$ mg/100 ml $\frac{2}{3}$ unserer Erwachsenenennorm ($150,6 \pm 75,5$ mg/100 ml) erreicht. ALLANSMITH et al.(2), die eine große Anzahl von Kindern untersuchten, fanden ebenfalls $104,0$ mg/100 ml, während die Ergebnisse von BUCKLEY et al.(8), GUNNAR et al.(23) und STIEHM and FUDENBERG (48) mit $58,0$ mg/100 ml, $62,3$ mg/100 ml und 79 ± 33 mg/100 ml niedriger lagen. Auch die Erwachsenenwerte dieser Untersucher waren insgesamt geringer (ALLANSMITH et al. (2): $95,5$ mg/100 ml, BUCKLEY et al.(8): $73,0$ mg/100 ml, GUNNAR et al.(23): $88,4 \pm 43,4$ mg/100 ml, STIEHM and FUDENBERG (48): $99,0 \pm 27$ mg/100 ml. FULGINITI et al. (16) und OLAMAN and MERILL (10) wiederum lagen mit $185,0$ mg/100 ml bzw. $191,0$ mg/100 ml noch oberhalb unserer Ergebnisse. Diese Unterschiede erklären wir, abgesehen von der großen physiologischen Schwankungsbreite, durch die verschiedenen Methoden und die Auswahl der untersuchten Personen (Vergleiche in Tab. 2).

Zur Klasse der IgA gehören Blutgruppen-Isoagglutinine des Menschen und die Reagine. Neben dem Vorkommen im Serum konnte diese Ig-Gruppe auch in Speichel, Kolostrum, Tränenflüssigkeit, Gastrointestinal-, Nasen- und Tracheobronchial-Sekreten festgestellt werden (STEFFEN (47)).

Die Bildung von IgA erfolgt nach GITLIN (18) in den Zellen, die nicht IgM oder IgG produzieren, jedoch morphologisch nicht von diesen zu unterscheiden sind. Eine Zelle kann immer nur eine einzige Ig-Klasse synthetisieren.

Das mütterliche IgA kann ebenfalls die Plazenta nicht passieren (GITLIN (18)).

Wir konnten bei Neugeborenen kein IgA nachweisen und fanden ab 21. Lebenstag erstmals mit $4,0 \pm 1,1$ mg/100 ml

sehr geringe Mengen. Auch WEST et al.(51) konnten zur Zeit der Geburt keine IgA-Werte demonstrieren, sondern frühestens im Alter von 25 Tagen. STIEHM and FUDENBERG (48) berechneten bei $1/3$ der untersuchten Neugeborenen einen minimalen Wert von 2 ± 3 mg/100 ml, konnten IgA ab der 3. Lebenswoche jedoch immer nachweisen. FULGINITI et al.(16) fanden nur bei einem Kind am 18. Lebenstag IgA mit 4,0 mg/100 ml, und GITLIN (18) ebenfalls erst 2 Wochen nach der Geburt meßbare Werte. Auch ALLANSMITH et al.(2) gab ab 3. Lebenswoche 7,7 mg/100 ml und MOMMA (36) 3,0 mg/100 ml an.

Bis zum 1. Lebensjahr stieg das IgA nur sehr langsam an und erreichte zu dieser Zeit $41,5 \pm 3,8$ mg/100 ml (ALLANSMITH et al.(2): 40,0 mg/100 ml, BUCKLEY et al. (8): 42,0 mg/100 ml, GUNNAR et al.(23): $21,2 \pm 8,2$ mg/100 ml, STIEHM and FUDENBERG (48): 37 ± 18 mg/100 ml).

Im 5. Lebensjahr wird mit $97,2 \pm 4,5$ mg/100 ml ca. die Hälfte des Erwachsenenwertes ($196,2 \pm 7,2$ mg/100 ml) gefunden. (ALLANSMITH et al.(2) bestimmte 108,0 bzw. 170,0 mg/100 ml, BUCKLEY (8): 128,0 bzw. 245,0 mg/100 ml, GUNNAR et al.(23): $62,5 \pm 31,9$ gegenüber $158,0 \pm 60,5$ mg/100 ml, STIEHM and FUDENBERG (48): $93,0 \pm 27$ bzw. 200 ± 61 mg/100 ml). (Nähere Angaben in Tab. 2.)

Vergleich der IgG-Werte

	Eigene Untersuchungen	ALLANSMITH et al.(2)	BUCKLEY et al.(8)	GUNNAR et al.(23)
Alter	Partigen- Platten	Modif.einf. rad.Immun- Diff.	modif.einf. rad.Immun- Diff.	Modif.einf. rad.Immun- Diff.
Neu- geborene	786,7 $\pm$ 148,2	1044,0	987,0	--
11 Wo.	272,0 $\pm$ 86,5	--	--	--
1-3 Mo.	--	--	303,0	--
4 Mo.	--	350,0	--	--
3-6 Mo.	--	--	--	428 $\pm$ 114
1 J.	569,9 $\pm$ 100,7	633,0	594,0	590 $\pm$ 183
3 J.	723,1 $\pm$ 291,0	808,0	653,0	843 $\pm$ 244
ab 5 J.	1017,0 $\pm$ 216,1	976,0	957,0	840 $\pm$ 218
Erwachs.	1017,2 $\pm$ 147,7	1044,0	982,0	1323 $\pm$ 279

Vergleich der IgM-Werte

Neu- geborene	24,1 $\pm$ 14,4	13,3	9,0	--
3-5 Mo.	58,7 $\pm$ 33,2	60,5	37,0	47,9 $\pm$ 16,4
bis 10 J.	108,9 $\pm$ 39,6	104,0	58,0	62,3 $\pm$ 23,0
Erwachs.	150,6 $\pm$ 75,5	95,5	73,0	88,4 $\pm$ 43,4

Vergleich der IgA-Werte

Neu- geborene	--	--	--	--
3 Wo.	4,0 $\pm$ 1,1	7,7	--	--
bis 1 J.	41,5 $\pm$ 3,8	40,0	42,0	21,2 $\pm$ 8,2
bis 5 J.	97,2 $\pm$ 4,5	108,0	128,0	62,5 $\pm$ 31,9
Erwachs.	196,2 $\pm$ 7,2	170,0	245,0	158,0 $\pm$ 60,5

Tab. 2: Vergleich der eigenen
mit den Angaben

in mg/100 ml

STIEHM u. FUDENBERG (48)	MOMMA (36)	FULGINITI et al.(16)	COLLINS- WILLIAMS et al.(12)	CLAMAN u. MERILL (10)
modif.einf. rad.Immun- Diff.	Cell.Acet. E.-Ph.	Modif.Oudin- Technik	Modif.Oudin- Technik	Modif.Oudin- Technik
1031 $\pm$ 200	730,0	750,0	--	--
--	--	--	--	--
--	--	--	--	--
430 $\pm$ 119	380,0	330,0	--	--
--	--	--	346 $\pm$ 130	--
661 $\pm$ 219	530,0	740,0	451 $\pm$ 100	--
892 $\pm$ 183	600,0	--	645 $\pm$ 228	--
929 $\pm$ 228	760,0	--	819 $\pm$ 266	--
1158 $\pm$ 305	950,0	990,0	814 $\pm$ 234	1194,0

in mg/100 ml

	Modif. <u>Ouchterlony</u>			
11 $\pm$ 5	7,0	10,0	--	--
43 $\pm$ 17	43,0	62,0	47 $\pm$ 13	--
79 $\pm$ 33	96,0	--	88 $\pm$ 29	--
99 $\pm$ 27	110,0	185,0	97 $\pm$ 39	191,0

in mg/100 ml

2 $\pm$ 3	--	<4,0	--	--
--	3,0	--	--	--
37 $\pm$ 18	17,0	37,0	52 $\pm$ 47	--
93 $\pm$ 27	63,0	--	96 $\pm$ 38	--
200 $\pm$ 61	100,0	175,0	114 $\pm$ 44	395,0

Immunglobulinwerte (IgG, IgM, IgA)
des Schrifttums.

Zusammenfassung

Von 110 Seren gesunder Kinder im Alter von 0-15 Jahren sowie 10 Erwachsenen wurden die Werte von IgG, IgM und IgA quantitativ nach der von MANCINI et al. (34) angegebenen einfachen radialen Immundiffusions-Methode mit Partigen^R-Platten der Behring-Werke Marburg bestimmt.

Von den gefundenen Ergebnissen wurden Mittelwert und Standarddeviation berechnet und die Werte zusätzlich in Prozent der Erwachsenennorm angegeben.

Die IgG-Werte für Neugeborene stimmten mit $786,7 \pm 148,2$ mg/100 ml annähernd mit den Erwachsenenwerten überein. Im Alter von 11 Wochen wurde das Minimum der Ig-Konzentration erreicht ($272,0 \pm 86,5$ mg/100 ml). Im Kleinkindesalter blieben die Werte relativ niedrig und stiegen bis zum 5. Lebensjahr, wo bereits die Erwachsenennorm ($1017,2 \pm 147,7$ mg/100 ml) erreicht wurde, rasch an.

IgM-Werte konnten bei allen untersuchten Neugeborenen gefunden werden mit einer Konzentration von $24,1 \pm 14,4$ mg/100 ml. Danach kam es zu einem schnellen Anstieg und im Alter von 5-10 Jahren wurden $3/4$ der Erwachsenenwerte erreicht.

IgA wurde im Serum Neugeborener nicht nachgewiesen und fand sich im Alter von 21 Tagen erstmals mit einer Konzentration von $4,0 \pm 1,1$ mg/100 ml. Es konnte in den ersten beiden Lebensjahren ein langsamer kontinuierlicher Anstieg beobachtet werden und im Alter von 3-5 Jahren wurde mit $97,2 \pm 4,5$ mg/100 ml die Hälfte der Erwachsenenwerte gefunden.

Unsere Ergebnisse stimmten grundsätzlich mit denen anderer Autoren überein, die abweichende Methoden an-

wendeten. Insbesondere ließ sich die altersabhängige Konzentration der einzelnen Ig-Werte bestätigen.

Die von uns angewandte Methode eignet sich infolge ihrer einfachen technischen Handhabung, der geringen methodischen Fehler und der empfindlichen Nachweisgrenze gut für den klinischen Gebrauch.

Literaturverzeichnis

- 1) ALLANSMITH, M. : Development of immunity.
In Falkner, F. ed: Human
Development
Philadelphia: W.B.Saunders,
pp. 582-601 (1966)
- 2) ALLANSMITH, M., B.H. Mc : The development of immun-
CLELLAN, M. BUTTERWORTH globulin levels in man.
an J.R. MALONEY Journ.of Pediatrics 72
(2) (1968), 276
- 3) BANGHAM, D.R. : The transmission of homo-
logous serum proteins to
the foetus and to the
amniotic fluid in the
Rhesus monkey.
J. Physiol. (Lond.) 153
(1960), 265
- 4) BARDAWIL, W.A., B.L. TOY : Localization of homolo-
and A.T. HERTIG gous plasma proteins in
the human placenta by
fluorescent antibody.
Amer. J. Obstet. Gynec.
75 (1958), 708
- 5) BECKER, W., W. RAPP, : Methoden zur quantit. Be-
H.G. SCHWICK, K. STÖRIKO stimmung von Plasma-
proteinen durch Immun-
präzipitation.
Zeitschr. f. klin. Chemie
und klin. Biochemie,
Heft 3 (1968), 113
- 6) BRIDGES, R.A., R.M. CONDIE, : The morphologic basis of
S.J. ZAK and R.A. GOOD antibody formation
development during the
neonatal period.
J. Lab. clin. Med. 53
(1959), 331
- 7) BRÖNNESTAM, R. and : Gammaglobulin group (Gm)
S.B. NILSSON of mothers and their
new-born infants.
Vox. Sang. (Basel) 2
(1957), 316

- 8) BUCKLEY, R.H., S.C. DEES, : Levels of serum immun-
W.M. O'FALLON globul. in normal and
allergic children.
Pediatrics 41 (3),
(1968), 600
- 9) BURTIN, P., B. GUILBERT : A study of serum pro-
and T. TERNYNCK teins related to immu-
nity and their cellular
origin.
CIBA Foundation Sympo-
sion on cellular aspect
of immunity.
London: Curchill 1960
- 10) CLAMAN, H.N. and D. MERILL : Quantitative measure-
ment of human γ_2 , β_2A
and β_2M -serum immu-
nglobulins.
J. Lab. clin. Med. 64
(4) (1964), 685
- 11) COLLINS-WILLIAMS, C., : Quantitative immunglo-
S.J. TKACHYK, B. TOFT bulin levels (IgG, IgA
and M. MOSCARELLO and IgM) in children.
Int. Arch. Allergy 31
(1967), 94
- 12) COLLINS-WILLIAMS, C., : Quantitative immunglo-
B. TOFT, L. GENEROSO bulin levels (IgG, IgA
and M. MOSCARELLO and IgM) in children,
determined by the
Hyland immunoplate
technique.
Canad. Med. Ass. J. 96
(1967), 1510
- 13) COMMITTEE on nomenclature : Bull WHO, 30 (1964) 447
of human immunglobulins
- 14) DANCIS, J., N. BRAVERMAN : Plasma protein synthe-
and J. LIND sis in the human fetus
and in placenta.
J. clin. Invest 36
(1957), 398
- 15) FAGRAEUS, A. : Antibody production in
relation to the develop-
ment of plasma cells.
Acta med. scand. Suppl.
204 ad 130:3 (1948)

- 16) FULGINITI, V.A., O.F. : Serum immunglobulin
SIEBER, H.N. CLAMAN and measurement during the
D. MERILL first year of life and
in immunglobulin-
deficiency states.
Journ. of Pediatrics 68
(1966), 723
- 17) van FURTH, R. H. SCHUIT : The immunological deve-
lopment of the human
and W. HIJMANS fetus.
J. exp. Med. 122 (1965),
1173
- 18) GITLIN, D. : The differentiation and
maturation of specific
immune mechanisms.
Acta paed. scand. Suppl.
172 (1967), 60
- 19) GLEICHMANN, E. und : Quantitative Ig-Bestim-
H. DEICHER mung im Serum bei ent-
zündlichen Leber-
erkrankungen.
Klin. Wschr. 46 (4),
(1968), 171
- 20) GOOD, R.A., and S.J. ZAK : Disturbances in γ -glo-
bulin synthesis as
"experiment of nature".
Pediatrics 18 (1956)
109
- 21) GORDON, H.A., B.S. : The use of germfree
WOSTMANN and M. WAGNER animals in the study of
defensive functions.
G. Mal. infett. 11
(1959), 328
- 22) GRABAR, P. et : Méthode permettant
C.A. WILLIAMS l'étude conjuguée des
propriétés électropho-
rétiques et immuno-
chimiques d'un mélange
de protéines. Applica-
tion au sérum sanguin.
Biochim. biophysica
Acta (Amsterdam) 10
(1953), 193
- 23) GUNNAR, S., O. JOHANSSON : Immunoglobulin levels in
and T. BERG healthy children.
Acta paed. scand. 56 (6)
(1967) 572

- 24) GUSTAFSSON, B.E., and C.B. LAURELL : Gammaglobulins in germ-free rats.
J. exp. Med. 108 (1958), 251
- 25) HEIDELBERGER, M. und F.E. KENDALL : Quantit. studies on the precipitin reaction. The determination of small amounts of a specific polysaccharide.
J. exp. Med. 55 (1932), 555
- 26) HITZIG, W.H. : Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Verlag Springer, Berlin 1963
- 27) HITZIG, W.H. : Praktische und theoretische Ergebnisse neuerer Bluteiweißuntersuchungen. Schweiz. med. Wschr. 90 (1960), 1449
- 28) IMMONEN, P. : Levels of the serum immunoglobulins, γ A, γ G and γ M in the Malabsorptions syndrome in children.
Ann. paediat. Fenn. 13 (1967), 115
- 29) KEUNING, F.J., and L.B. VAN DER SLIKE : The role of immature plasmacells, lymphoblasts and lymphocytes in the formation of antibodies as established in tissue culture experiments.
J. Lab. clin. Med. 36 (1950), 167
- 30) KÖHLER, W. und W. SCHMIDT : Das Verhalten des Antistreptolysintiters während des intra- und extrauterin. Lebens bis zum Ende des 1. Lebensjahres.
Z. Immun.-Forsch. 114 (1957), 253
- 31) LAURELL, C.B. : Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. Analyt. Biochem. (New York) 15 (1966), 45

- 32) LAWLER, S.D. : A genetical study of the Gm groups in human serum. Immunology 3 (1960), 90
- 33) MALMNAS, G. : Immunity in pregnancy. Stockholm: Almqvist & Wiksell 1958
- 34) MANCINI, G., A.O. CARBONARA and J.F. HEREMANS : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2 (1965), 235
- 35) MARTIN DU PAN, R., J.J. SCHEIDEGGER, E. WENGER B. KOECHLI und J. ROUX : Das Verhalten der intramuskulär, intravenös und per os verabreichten Gammaglobuline. Blut 5 (1959), 104
- 36) MOMMA, K. : Immunochemical semi-quantit. estimation of γ M- and γ A-immunoglobulins in healthy and diseased children. Part. I.: Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood. Acta paed. Jap. 137 (1965), 1-10
- 37) MURALT, G. de : Die Immunglobuline beim Embryo, Neugeborenen und Säugling. Fortschritte der Pädiologie Bd.I, Verlag Springer 1965 (F. Linneweh)
- 38) MURALT, G. de, H. COTTIER: Die physiologische Entwicklung des Kindes. Verlag Springer 1959 (F. Linneweh), S. 350
- 39) MURALT, G. de : La maturation de l'immunité humorale chez l'homme. Basel-Stuttgart: Benno Schwabe 1962
- 40) OAKLEY, C.L. and A.J. FULTHORPE : Antigenic analysis by diffusion. J. Path. Bact. 65 (1953), 49

- 41) OSBORN, J.J., J. DANCIS : Studies of the immuno-
and B.V. ROSENBERG : logy of the newborn in-
fant.
III. Permeability of the
placenta to maternal
antibody during foetal
life.
Pediatrics 10 (1952),
450
- 42) OUCHTERLONY, Ö. : Diffusion-in-gel methods
for immunological analy-
sis.
Progr. Allergy 5 (1958),
1 und 6 (1962), 30
- 43) OUDIN, J. : Specific precipitation
in gels and its appli-
cation to immunochemical
analysis, methods.
M. Res. 5 (1952), 335
- 44) PAGE, E.W. : Transfer of materials
across the human pla-
centa.
Amer. J. Obstet. Gynec.
74 (1957), 705
- 45) SCHEIDEGGER, J.J. : Une microméthode de
l'immuno-électrophorèse.
Int. Arch. Allergy 7
(1955), 103
- 46) SCHULTZE, H.E., und : Quantitative immuno-
G. SCHWICK : gische Bestimmungen von
Plasmaproteinen.
Clin. chim. Acta (Amster-
dam) 4 (1959), 15
- 47) STEFFEN, C. : Allgemeine und experiment.
Immunologie und Immun-
pathologie, sowie ihre
klinische Anwendung.
Verlag Georg Thieme 1968
- 48) STIEHM, E.R. and : Serum levels of immune
H.H. FUDENBERG : globulins in health and
disease. A. survey.
Pediatrics 37 (1966),
715
- 49) THORBECKE, G.J., and : Some histological and
B. BENACERRAF : functional aspects of
lymphoid tissue in germ-
free animals. 2. Studies
on phagocytosis in vivo.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 78
(1959), 247

- 50) TREVORROW, W.E. : Concentration of gamma-globulin in the serum of infants during the first 3 months of life. Pediatrics 24 (1959), 746
- 51) WEST, C.D., R. HONG and N.H. HOLLAND : Immunglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. J. Clin. Invest 41 (1962), 2054
- 52) WILKEN, H. : Die Immunität der Schwangeren, des Feten und Neugeborenen. M M W 47 (1965), 2343
- 53) WILLIAMS, C.A. and P. GRABAR : Immunelectrophoretic studies on serum proteins. J. Immunol. 74 (1955), 158, 397, 404
- 54) WOSTMANN, B.S., and H.A. GORDON : Electrophoretic studies on serum proteins of young germfree, conventional and antibiotic treated conventional chickens. Proc. Soc. exp. Biol.(N.Y.) 97 (1958), 832
- 55) ZAK, S.J., and R.A. GOOD : Immunochemical studies of human gammaglobulins. J. Clin. Invest. 38 (1959), 579

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Linneweh
und Herrn Prof. Dr. med. Dittrich für
die Überlassung des Themas und für die
wertvollen Ratschläge und die Unterstützung
bei dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 30.7.1939 wurde ich als Tochter des Bäckermeisters Alfred Jähnichen und seiner Ehefrau Charlotte in Dresden geboren.

Nach 8-jähriger Volksschulzeit in Roßwein/Sachsen besuchte ich von 1953-1957 die Oberschule in Döbeln und bestand im Juli 1957 die Reifeprüfung. Im gleichen Jahr verließ ich illegal die Ostzone. Im Frühjahr 1958 erwarb ich in Göttingen nach einem halbjährigen Lehrgang für SBZ-Abiturienten die Anerkennung meines ostzonalen Reifezeugnisses.

Von 1958 bis 1961 studierte ich in Göttingen und Hamburg Medizin und legte 1961 in Hamburg die ärztliche Vorprüfung ab. Während der klinischen Semester war ich in Köln immatrikuliert und bestand dort im Februar 1965 die ärztliche Prüfung.

In meiner 2-jährigen Medizinalassistentenzeit arbeitete ich 6 Monate in der Universitäts-Kinderklinik Hamburg, und die übrige Zeit war ich auf der I. und III. Medizinischen Abteilung, der I. Chirurgischen sowie der Geburtshilfl.-gynäkologischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg beschäftigt.

Im April 1967 erhielt ich die Bestallung als Arzt und war anschließend noch als Vollassistentin an der I. Chirurgischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg tätig.

Seit Juli 1967 bin ich als Stationsärztin an der Universitäts-Kinderklinik Marburg angestellt.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

In Göttingen:

Becker, Blechschmidt, Brockmann, Buckel, Deuticke,
Flammersfeld, Glemser, Graumann, Gruber, Heberer,
Hilsch, Kramer, Mannkopf, Neumann, Piepho, Pirson.

In Hamburg:

Bautzmann, Dunker, Heinrich, v. Holt, Horstmann,
Kühnau, Mond, Staubesand.

In Köln:

Achenbach, Albrecht, Bachmann, Bennholdt-Thomsen,
Bolt, de Boor, Dotzauer, Ewerbeck, Gohr, Goebel,
Hackenbroch, Heberer, Heinlein, Hennemann, Herzog,
vom Hofe, Hoffmann, Höffken, Hopmann, Jatho,
Jochheim, Kaufmann, Keuth, Knipping, Lentze,
Leupold, Meinrenken, Norpoth, Nover, Paas, Peiper,
Posth, Pribilla, Rudolph, Rütt, Scheid, Schink,
Schmidthuber, Schulten, Schümmelfeder, Seiferth,
Stammler, Tischendorf, Thomann, Tönnis, Venrath,
Vonkennel, Wechselberg, Wieck, Zander, Zipf.

